



Relación de la Tormenta de Citoquinas y la gravedad de COVID-19

PUNTOS CLAVE

- Se ha reportado que una alta producción de mediadores inflamatorios en neumonía causada por coronavirus humanos como el SARS y MERS, pueden resultar mortales ya que agravan el desarrollo de la enfermedad.
- La tormenta de citoquinas en COVID-19 es la respuesta inmunológica descontrolada que se ha identificado en casos graves de la infección, y provoca daño tisular.
- La tormenta de citoquinas se identifica principalmente como la alta producción de interleucina IL-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis alfa (TNF- α), entre otras que provocan inhibición de la diferenciación de células T y es la causa de gravedad de la enfermedad y muerte en pacientes con COVID-19.
- Fármacos como agentes inmunomoduladores se están utilizando como tratamientos compasivos o en ensayos clínicos para suprimir la tormenta de citoquinas y evitar el deterioro de los pacientes con infección grave de COVID-19.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 en la ciudad más poblada de China central, Wuhan, se presentaron una serie de casos inusitados de una enfermedad respiratoria aguda atípica. Al poco tiempo se identificó como responsable al nuevo coronavirus humano que actualmente se lo denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

La variabilidad del cuadro clínico de COVID-19 va desde portadores asintomáticos, pacientes que desarrollan síntomas muy leves hasta una afección respiratoria grave con falla multiorgánica y muerte. Se han identificado factores de riesgo asociados a COVID-19 como la edad (adultos mayores), presencia de comorbilidades (principalmente enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión), además de factores sociales y socioeconómicos, factores fisiológicos y genéticos, entre otros¹.

Adicionalmente, se han identificado que en pacientes con COVID-19, los métodos diagnósticos de laboratorio demuestran hallazgos asociados a la severidad de la enfermedad como leucopenia, linfopenia, tiempo de protombina prolongado, fibrinógeno elevado, dímero D elevado, IL-6 elevada, entre otros; además diagnósticos de apoyo por imagen^{1,2}.

Por este motivo, se vuelve imprescindible el entendimiento de la fisiopatología y la respuesta inmunológica en el organismo ante la presencia del SARS-CoV-2 para avizorar los potenciales tratamientos que combatan no solo al virus, sino también a

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del Covid-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

la respuesta descontrolada del organismo frente al virus. La presencia viral desencadena una respuesta inflamatoria agresiva, que desemboca en un daño de las vías aéreas; por lo que la severidad de la enfermedad no se debe exclusivamente a la presencia del virus en el organismo, sino también a la respuesta descontrolada del hospedero³.

La respuesta inmunológica del huésped se ha relacionado estrechamente con la tormenta de citoquinas en su cuerpo⁴. La producción de la tormenta de citoquinas activa la respuesta proinflamatoria y proporciona el escenario de patogénesis de COVID-19 provocando sepsis viral, daño de tejidos y órganos, y llegando a un shock o incluso un fallo multiorgánico⁵.

La tormenta de citoquinas involucrada en la patología de COVID-19 se han identificado moléculas beneficiosas como interferón tipo I (IFN-I) e interleucina-7 (IL-7) y otras perjudiciales como: interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis alfa (TNF- α) que se aumentan, conforme se agrava la infección⁴. En este contexto, la infección por SARS-CoV2, desencadena respuestas inflamatorias innatas que se presentan de manera descontrolada y respuestas inmunes adaptativas deterioradas; que provocan daños nocivos en los tejidos a nivel local o sistémico⁶. Las características comunes de los pacientes graves con COVID-19, son linfopenia con disminución de células T (CD4+, CD8+), células B y células asesinas naturales (NK); además, disminución de monocitos, eosinófilos y basófilos, y aumento del recuento de neutrófilos que indica gravedad en la enfermedad y mal pronóstico clínico⁵⁻⁷.

Las respuestas inmunológicas y fisiopatológicas semejantes de otros betacoronavirus (SARS y MERS) cuyo blanco de acción es el tracto respiratorio inferior, ha corroborado que la producción de citoquinas y quimiocinas es un factor determinante para activar células como neutrófilos y monocitos, que resulta en una infiltración excesiva de células inflamatorias del tejido pulmonar llevando a lesión pulmonar⁸.

PREGUNTA

¿Cuál es la relación de la tormenta de citoquinas con la gravedad de la infección COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica por revisores independientes en bases de datos: Cochrane Library, MEDLINE a través de PubMed.

A través de la siguiente estrategia de búsqueda: ("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV" [All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR ("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT])) AND ("cytokines"[MeSH Terms] OR "cytokines"[All Fields] OR "cytokine"[All Fields]) AND storms[All Fields]

HLH[All Fields] AND ("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR ("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT]))

RESULTADOS

La tormenta de citoquinas durante las infecciones virales representan la primera línea de defensa coordinada del cuerpo en contra del virus⁸. Sin embargo, una rápida replicación viral y una alta respuesta de citoquinas proinflamatorias en células epiteliales, dendríticas y macrófagos del pulmón inducen a apoptosis deteriorando las barreras pulmonares microvasculares y células epiteliales alveolares, causando hipoxia; por lo que los mediadores inflamatorios podrían jugar un papel importante en la patogénesis COVID-19⁷⁻¹⁰.

Modelos actuales de COVID-19 proponen tres etapas inmunes cruciales en el curso de la enfermedad. Primera, la activación temprana del sistema inmune a través de la inducción de una respuesta potente de interferón para controlar el virus. Segunda, respuesta retardada del interferón que conduce a daño tisular progresivo; y tercera, hiperinflamación perjudicial con excesiva producción de citoquinas y activación de macrófagos que se asocia con enfermedad grave¹¹.

Experimentos *in vitro* han demostrado que en estadios primarios de infecciones causadas por virus SARS-CoV como el SARS y MERS, las respuestas de citoquinas y quimiocinas son tardías secretando niveles bajos de interferones y niveles altos de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Los niveles séricos de esta tormenta de citoquinas son significativamente más altos en pacientes graves que en pacientes con infección leve/moderada de SARS y MERS^{9,12}.

SARS-CoV-2 infecta directamente células T, pero no puede replicarse en estas, por lo que provoca muerte celular y los macrófagos pulmonares infectados liberan una serie de citoquinas que incluyen TNF- α que causa la apoptosis de las células T, la IL-10 que previene la proliferación de células T e IFN-I que regula la recirculación de linfocitos¹³⁻¹⁵. También se ha identificado que los macrófagos con partículas virales de SARS-CoV-2 expresan IL-6 y se asocian con agotamiento de linfocitos¹¹. Por lo que, estas citoquinas proinflamatorias tienen una incidencia directa en cambios de la diferenciación de células T CD4+ y promueve el agotamiento de células T CD8+, disminuyendo la inmunidad antiviral del huésped¹⁰.

Un estudio detectó niveles altos de IL-1 β , IFN- γ , IL-10 en pacientes con COVID-19, estas citoquinas inflamatorias pueden activar a células T tipo 1 (Th1) que son claves en la activación de la inmunidad específica¹⁶, mientras avanza la infección las células van desapareciendo. También, los pacientes con COVID-19 tienen niveles séricos elevados de citoquinas IL-2R e IL-6 que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad¹⁷. Otros estudios, han demostrado que pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos (UCI) comparados con pacientes en salas generales, muestran altos niveles séricos de citoquinas IL-10, MCP-1, proteína inflamatoria de macrófagos-1A y TNF- α ; que se relacionan positivamente con la gravedad de la enfermedad en fase aguda^{4,17,18}.

Además, la linfopenia global de células T que se ha observado como una característica común de pacientes con COVID-19, sobre todo en enfermedad grave; posiblemente refleja un reclutamiento masivo a tejidos inflamados con agotamiento significativo de células T (CD4+ y CD8+)¹¹. Por lo tanto, la infección COVID-19 se caracteriza por agotamiento de células T y elevados niveles de IL-10, IL-6; sin embargo, se ha identificado que

IL-2 e IL-7 se secretan en pacientes con forma leve/moderada de la enfermedad como posible respuesta para revertir la linfopenia, observada en más del 80% de pacientes con COVID-19⁷. Así mismo, los pacientes con forma grave de COVID-19, la linfopenia se agudiza con menor número de células T CD4+ y CD8+ que los pacientes con COVID-19 con forma leve de la infección¹⁰.

Ensayos *in vitro* muestran que SARS-CoV-2 tiene mayor sensibilidad a interferón de Tipo I (IFN-I) que SARS-CoV, y se observó que pacientes con infección leve/moderada de SARS-CoV-2 se asocia con una potente respuesta de IFN-I¹⁹. Otro estudio encontró que la respuesta de IFN-I es alta (entre los días 8-12) en pacientes de leves a moderados con COVID-19, mientras que se reduce en pacientes más severos por la disminución de los genes estimulados por IFN-I; a pesar de ser un resultado preliminar, el estudio podría mostrar la relación de la severidad de la infección y el mecanismo por el cual SARS-CoV-2 evade la presencia de IFN-I para progresar en la infección²⁰.

En el estudio de Qin et al, 2020; se demostró que de 452 pacientes con COVID-19, (235 hombres, 217 mujeres, mediana de edad 58 años), 286 fueron diagnosticados con infección grave y 166 con infección leve/moderada; los pacientes graves presentaron numerosas diferencias en el recuento de células sanguíneas, niveles altos de biomarcadores relacionados con la infección (procalcitonina, ferritina sérica y proteína C reactiva) y elevados niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-2R). Estos resultados fueron similares a los encontrados en SARS y MERS^{9,12}; aunque no existe evidencia directa para determinar la participación de citoquinas proinflamatorias en la patología pulmonar en COVID-19, el cambio de los parámetros de laboratorio, que incluyen niveles elevados de citoquinas séricas, quimiocinas y aumento de NLR en pacientes infectados, permite correlacionar con la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere un posible papel para las respuestas hiperinflamatorias en la patogénesis de COVID-19^{18,21}.

El deterioro inesperado y progreso rápido de la infección por COVID-19 agrava síntomas como fiebre y disnea; y se correlaciona con los niveles de ferritina, coagulopatía (dímeros D, coagulación intravascular diseminada) y lisis celular (CK, LDH), además de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias^{4,10}. El perfil de citoquinas recuerda mucho al Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS) y a la linfocitopenia hemofagocítica (HLH).

Varios autores han comparado la tormenta de citoquinas en COVID-19 con HLH primaria o reactiva (reHLH) debido a su parecido cercano, que incluye fiebre alta, citopenia, hiperferritinemia, pruebas hepáticas anormales, coagulopatía y afectación pulmonar (incluido el SDRA), que ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes con reHLH^{5,15}.

Bajo este contexto, se ha incluido tratamientos de apoyo para COVID-19, que deben administrarse en el tiempo adecuado, como los inhibidores del receptor de IL-6 (anti-IL6R) por ejemplo, tocilizumab, ya que reduce la respuesta inflamatoria y reactantes de fase aguda de la inflamación, sin embargo su eficacia no ha sido comprobada²². También se propone terapia anti-retroviral temprana para COVID-19, ya que de manera análoga a la HLH se pierde la primera línea de defensa antiviral y activa una segunda ola de inmunidad más agresiva con producción exagerada de IL-6, entre otras citoquinas, por lo que se plantea como estrategia para la reducción de la carga viral en COVID-19 y prevenir la inmunosupresión; pero no ha sido comprobada su eficacia²³. Sin embargo, sin una comprensión profunda de las vías inflamatorias y células objetivos para este tipo de estrategias; el uso de estas podrían resultar ser perjudiciales en ciertos pacientes COVID-19.

CONCLUSIONES

SARS-CoV-2 activa el sistema inmunitario innato, lo que resulta en la liberación de una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, entre otras, que aumentan la permeabilidad vascular, la cantidad de líquido y células sanguíneas en los alveolos; provocando disnea e incluso insuficiencia respiratoria. Sin embargo, el término "tormenta de citoquinas" debe interpretarse como la producción de citoquinas proinflamatorias descontroladas en situaciones de inflamación severa que conducen a condiciones críticas como SDRA, coagulación intravascular diseminada o insuficiencia orgánica múltiple.

Estudios clínicos han demostrado que la tormenta de citoquinas se presenta en pacientes críticos con COVID-19, por lo que la supresión de esta tormenta es una estrategia utilizada para evitar el

deterioro de los pacientes con COVID-19. Los pacientes con infección grave COVID-19 presentan niveles séricos elevados de citoquinas proinflamatorias, que provocan insuficiencia respiratoria y podrían desencadenar shock y daño tisular en varios órganos; así como falla multiorgánica, como se ha demostrado en SARS y MERS^{9,12}. No obstante, se conoce poco sobre los subconjuntos de linfocitos y la respuesta inmune de pacientes con COVID-19 por lo que se requiere identificar el papel clave de la tormenta de citoquinas en la patogénesis y gravedad de la enfermedad COVID-19 y evitar resultados clínicos desfavorables.

REFERENCIAS

1. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020; 215 (January):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.
2. Armijos Ruilova G, Salazar Buenaño J. *Pruebas de Laboratorio en Pacientes con COVID 19.*; 2020. <https://puceapex.puce.edu.ec/web/covid19-medidas-preventivas/>.
3. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020:1-12. doi:10.1038/s41577-020-0311-8
4. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020:43. doi:10.1016/j.autrev.2020.102523
5. Shi Y, Tan M, Chen X, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *medRxiv*. 2020;2019:2020.03.12.20034736. doi:10.1101/2020.03.12.20034736
6. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;2019. doi:10.1038/s41577-020-0308-3
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 2019:4-10. doi:10.1093/cid/ciaa248

8. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;(January). <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
9. Kim ES, Choe PG, Park WB, et al. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11):1717-1725. doi:10.3346/jkms.2016.31.11.1717
10. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;(March):17-19. doi:10.1038/s41423-020-0401-3
11. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;2. doi:10.1038/s41577-020-0331-4
12. Min CK, Cheon S, Ha NY, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep.* 2016;6 (May):1-12. doi:10.1038/srep25359
13. Brooks DG, Trifilo MJ, Edelmann KH, Teyton L, McGavern DB, Oldstone MBA. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nat Med.* 2006;12(11):1301-1309. doi:10.1038/nm1492
14. Kamphuis E, Junt T, Waibler Z, Forster R, Kalinke U. Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia. *Blood.* 2006;108(10):3253-3261. doi:10.1182/blood-2006-06-027599
15. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine.* 2018;101:14-18. doi:10.1016/j.cyto.2016.08.003
16. Marchingo JM, Sinclair L V., Howden AJ, Cantrell DA. Quantitative analysis of how myc controls t cell proteomes and metabolic pathways during t cell activation. *Elife.* 2020;9:1-23. doi:10.7554/eLife.53725
17. Chen, HG L, W L, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020;43. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
19. Lokugamage KG, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery VD. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.
20. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>.
21. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
22. Sánchez X. *Tocilizumab en el Tratamiento de COVID-19.*; 2020. <https://puceapex.puce.edu.ec/web/covid19-medidas-preventivas/>.
23. Mcgonagle D, Sharif K, Regan AO, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. 2020;(January).

ELABORACIÓN

Msc. Andrea Manzano, Ingeniera en Biotecnología, Dr. Santiago Escalante, Patólogo Clínico, Mtr. en Salud Pública.

REVISIÓN

Microb. Andrés Zabala Parreño, Magíster en Epidemiología y Salud Colectiva, Dra. Ruth Jimbo. Especialista en Medicina Familiar, Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud.

CONTACTO

Msc. Andrea Manzano
almanzano@puce.edu.ec
0958871164